

Revisión

¿Algo de plomo es demasiado plomo para los organismos en desarrollo?

(Is a trace of lead too much lead for developing organisms?)

Por Biol. Mara Mattalloni, Bioq. Romina Deza-Ponzio, Psicol. Laura De Giovanni y Dra. Miriam B. Virgolini mvirgoli@fcq.unc.edu.ar

IFEC.CONICET. Depto. de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, Córdoba (5016).

Resumen:

El plomo (Pb) es un metal pesado cuya dispersión ambiental se ha incrementado como consecuencia de las actividades industriales del ser humano, incluyendo su uso (ya prohibido) en combustibles. Puesto que no cumple necesidad biológica alguna en el organismo, no existiría un valor normal de Pb en sangre. Es considerado un neurotóxico del desarrollo: evidencias clínicas y en animales de laboratorio indican que la exposición a niveles ambientalmente relevantes de Pb induce trastornos neuroconductuales en organismos en formación, que se manifiestan como déficits de aprendizaje, hiperactividad y una alterada respuesta a drogas. Los estudios actuales están orientados a identificar sub-poblaciones de riesgo en el contexto del escenario toxicológico actual, dominado por la presencia de múltiples contaminantes o asociado con situaciones adversas.

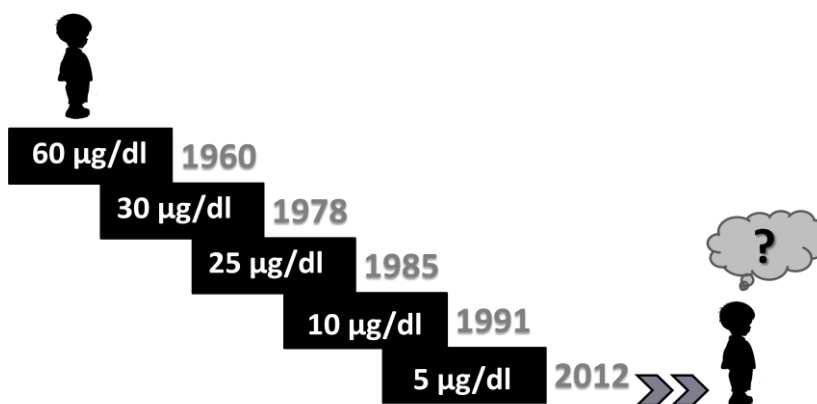
Abstract:

Lead (Pb) is a heavy metal whose environmental dispersion was enhanced by men-related industrial activities, including its use (already banned) in gasoline. Since it does not play any beneficial effect in the organism, there is no normal Pb blood level recognized. Lead is considered a developmental neurotoxicant: clinical and experimental evidence indicate that environmental Pb exposure induces neurobehavioral alterations in developing organisms, manifested as learning disabilities, hyperactivity, and an altered response to drugs. Present studies are focused on the identification of subpopulations at risk in today toxicological scenario, dominated by multiple- contaminant exposures or associated with adverse situations.

Palabras clave

Niveles de plomo en sangre * Neurotóxico del desarrollo * Alteraciones neuroconductuales */ Blood lead levels * Developmental neurotoxicant * Neurobehavioral effects.

Resumen gráfico



Descenso a través de los años de los niveles de Pb en sangre considerados "seguros" en niños por los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (US CDC).

Si bien el plomo (Pb) es un metal no esencial para el ser humano, se encuentra presente en los organismos vivos en cantidades traza. Es un tóxico persistente (no se degrada) que ha sido y es liberado sostenidamente al ambiente por sus numerosas aplicaciones industriales.

Es usado en municiones, baterías, cañerías de agua (que aún persisten en hogares antiguos), soldaduras, tinturas, juguetes, cosméticos, artículos escolares y utensilios de cerámica y loza vidriada, entre otros (1). Como antidetonante en combustibles (su uso más ubicuo) fue prohibido en 1973 en EE.UU. y en 1996 en Argentina, en tanto que su uso como colorante y secante en pinturas fue prohibido en 1978 en EE.UU. y en 2004 en Argentina. Sin embargo, y a pesar que estas restricciones tuvieron un impacto directo en la reducción de los niveles de Pb en sangre en niños de EE.UU. (2) (y en Argentina como se señalará a continuación), continúa siendo un problema de dimensiones globales para la salud pública, particularmente para la población pediátrica.

Toxicocinética y efectos tóxicos

La principal forma de ingreso de Pb al organismo es por vía oral (para la población no ocupacionalmente expuesta). Tiene una alta afinidad por los eritrocitos y es rápidamente incorporado por los mismos, inhibiendo enzimas involucradas en la síntesis del grupo hemo. En esta fase de su toxicocinética (de aprox. 1 mes) puede ser detectado en sangre permitiendo el diagnóstico de una exposición reciente o continua. Posteriormente es redistribuido a órganos y tejidos blandos, generando alteraciones en el sistema nervioso, hematopoyético, cardiovascular, reproductivo y renal, para finalmente, depositarse en tejidos duros como huesos, uñas y dientes, los cuales constituyen las matrices biológicas de elección para detectar una exposición pasada. Un pequeño porcentaje es eliminado por sudor y heces, así como por leche materna. Es importante resaltar sus efectos neurotóxicos y teratogénicos, resultado de su capacidad de atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria (1).

Diversos factores contribuyen a favorecer la toxicidad de este metal, particularmente en organismos en desarrollo, entre ellos: la inmadurez de la barrera hematoencefálica, ciertos parámetros toxicocinéticos como una mayor absorción y menor excreción de Pb (y por lo tanto una reducción en la absorción de hierro y calcio, metales esenciales con los que compete), así como conductas típicas de la infancia como llevarse las manos y objetos a la boca.

Numerosas evidencias clínicas demuestran que la exposición a niveles ambientales de Pb afecta principalmente al sistema nervioso, ocasionando una disminución del coeficiente intelectual y un deficiente desarrollo neurológico, evidenciándose problemas de conducta, trastornos de atención e hiperactividad (3). El conjunto de estos síntomas se conoce como efectos neurocomportamentales de la exposición a bajos niveles de Pb y es objeto de intenso estudio tanto en poblaciones pediátricas como en modelos animales de experimentación. A partir del análisis sistemático de estas alteraciones, los niveles de exposición considerados seguros (llamados "de intervención") por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) han sido progresivamente reducidos. Así, en el año 2012 se estableció un valor límite que está relacionado con los niveles de Pb en sangre (plumbemias) del 97,5% de los niños de 1 a 5 años que residen en EE.UU., estableciéndose en 5 µg/dl, valor que estará sujeto a revisión cada cuatro años (4). Se han identificado asimismo factores socio-demográficos que determinan sub poblaciones de riesgo como la edad (infantes menores de 2 años), raza (vulnerabilidad de afroamericanos y latinos), el hecho de vivir en grandes ciudades y en hogares antiguos, desnutrición, violencia familiar, consumo de alcohol y drogas ilícitas y la falta de adecuada atención médica (2). Se concluye que no existe un valor seguro de Pb en sangre, ya que aún niveles traza pueden ocasionar daños neurológicos que se manifestarían a largo plazo en la edad adulta, o frente a eventos estresantes o situaciones de desventaja social, económica o demográfica.

Estudios epidemiológicos en Argentina

Hasta el presente la exposición a Pb en niños de Córdoba se ha evaluado en sólo dos estudios. En el año 1999 Hansen y col. reportaron que el 26,7% de la población pediátrica presentaba niveles de Pb en sangre superiores a 10 µg/dl (5). Más de diez años después de su prohibición como aditivo en combustibles, en un estudio que publicamos recientemente (6), reportamos una reducción sustancial de la exposición a Pb en la población infantil de Córdoba. Así, sólo el 3,7% de los niños presentaron plumbemias superiores a 10 µg/dl en ausencia de una fuente identificada de exposición o un factor de riesgo conocido. Sin embargo, según los nuevos valores de referencia, el porcentaje de esta población expuesta a niveles de Pb en sangre peligrosos para la salud se eleva al 16,8% (Figura 1).

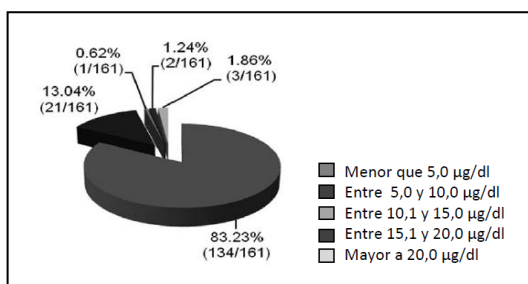


Figura 1. Porcentaje de niños de acuerdo a su nivel de Pb en sangre (tomado de Martínez y col, 2013).

En el resto del país son escasos los reportes de exposición a Pb en niños (7). En un estudio publicado por DiSalvo y col. en 2009 se informaron plumbemias mayores a 10 µg/dl en el 10,8% de la población pediátrica residente en la ciudad de La Plata, con una estrecha asociación a la deficiencia de hierro (8). Más recientemente el mismo grupo publicó un estudio (9) en el cual se midieron los niveles de Pb en sangre de cordón umbilical, demostrando que el 25% de los recién nacidos presenta valores medibles (>3,3 µg/dl), constituyéndose en una población con cierto riesgo a los efectos tóxicos de Pb.

Estos estudios revelan la importancia de la implementación de políticas de salud pública orientadas a reducir las emisiones de Pb. Evidencian asimismo la necesidad de reducir las fuentes primarias de exposición a este metal y a realizar un seguimiento temporal de los niños con riesgo toxicológico asociado.

Evidencias experimentales en animales

Se ha señalado que los niveles más bajos de Pb en sangre a los cuales se evidencian los efectos neurocomportamentales del desarrollo inducidos por este metal son extrapolables entre roedores, primates y seres humanos (10). Así, los efectos de la exposición temprana a bajos niveles de Pb pueden ser reproducidos en modelos animales que cumplan con los criterios de validez aparente y predictiva. A este respecto, hemos desarrollado un modelo de exposición a 220 ppm de Pb durante la gestación y lactancia en ratas que eleva las plumbemias a 6,5 µg/dl en el momento del inicio de los estudios (que es coincidente con el cese de la exposición). En estas condiciones los animales adolescentes perinatalmente expuestos a Pb han evidenciado un mayor consumo voluntario de etanol en relación a sus controles, y una mayor autoadministración de etanol en un paradigma de conducta operante, acompañado de una mayor disposición a realizar un esfuerzo para obtener la

droga (Figura 2) (11, 12). Evidencias bioquímicas y conductuales indican que estas diferencias podrían deberse a una mayor susceptibilidad a las propiedades estimulantes de etanol o de su primer metabolito, acetaldehído, proceso en el cual la enzima catalasa cerebral jugaría un rol crucial. Otra posibilidad es que el mayor consumo de etanol sea consecuencia de sus propiedades ansiolíticas tendientes a aliviar el estrés, puesto que estos animales presentan elevados niveles basales de corticosterona y una mayor reactividad a situaciones estresantes (13). Estos estudios complementan reportes de otros autores en los que animales expuestos a Pb durante el desarrollo muestran una mayor vulnerabilidad al estrés y a conductas adictivas (14,15).

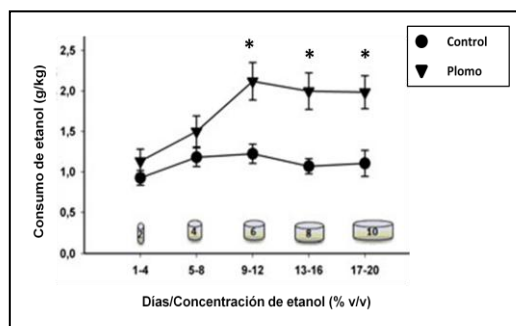


Figura 2. Consumo voluntario de etanol al 2-10% v/v en ratas de 35 días de edad controles y expuestas a 220 ppm Pb en el agua de bebida durante la gestación y lactancia (tomado de Mattalloni y col, 2013).

Conclusiones

La reducción progresiva de los niveles de Pb en sangre considerados seguros por los CDC para organismos en desarrollo responde a un sinnúmero de evidencias tanto en niños como en animales de laboratorio que indican que el Pb provoca alteraciones neuroconductuales aún a concentraciones traza en el organismo. Estos efectos quiescentes se manifestarían frente a situaciones estresantes, a déficits nutricionales, ante la movilización patológica o fisiológica de los depósitos de Pb, o por la presencia concomitante de otro tóxico en el organismo (drogas, otros metales, plaguicidas). La edad sería asimismo un evento disparador de su neurotoxicidad: la niñez y las conductas que facilitan la exposición a sustancias tóxicas en general; la adolescencia con la búsqueda de nuevas sensaciones y mayor vulnerabilidad a la adicción a drogas; o la vejez, relacionada con la hipótesis de las bases fetales de las enfermedades neurodegenerativas.

Estas consideraciones adquieren relevancia en el escenario actual de la toxicología, en que los seres vivos están expuestos a una combinación de sustancias potencialmente peligrosas y a eventos adversos que actuarían en forma sinérgica incrementando la toxicidad.

Bibliografía

1. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev.*(2006) 11:2-22.
2. Jones R.L., Homa D.M., Meyer P.A., Brody D.J., Caldwell K.L., Pirkle J.L., Brown M.J. Trends in blood lead levels and blood lead testing among US children aged 1 to 5 years, 1988–2004. *Pediatrics*(2009) 123:e376-e385.
3. Bellinger D.C. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.*(2008) 20:172-7.
4. CDC. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in "Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention". Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC(2012) http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf
5. Hansen C., Buteler R., Procopovich E., Pagán G., Diaz B., Gait N., Medicina M., Mezzano M., Britos S., Fulginiti S. Blood lead levels in children of Cordoba City. *Medicina (Buenos Aires)*(1999) 59:167-170.
6. Martínez S.A., Simonella L., Hansen C., Rivolta S., Cancela L.M., Virgolini M.B. Blood lead levels and enzymatic biomarkers of environmental lead exposure in children in Córdoba, Argentina, after the ban of leaded gasoline. *Hum Exp Toxicol.*(2013) 32:449-463.
7. Garcia S.I., Mercer R. Salud infantil y plomo en la Argentina. *Salud Pública Mex.*(2003) 45:S252–S255.
8. Disalvo L., Aab C., Pereyras S., Pattín J., Apezteguía M., Iannicelli J.C., Girardelli A., Varea A. Blood lead levels in children from the city of La Plata, Argentina. Relationship with iron deficiency and lead exposure risk factors. *Arch Argent Pediatr.*(2009) 107:300-306.
9. Martins E., Varea A., Apezteguía M., González H.F., Girardelli A., Sanchez Caro L., Lobisuto M., Delgado G., Disalvo L. Prenatal lead exposure and relationship with maternal exposure determinants in a public maternity hospital of La Plata, Argentina. *Sci Total Environ.*(2014) 473-474, 43-47.
10. Davis J.M., Otto D.A., Weil D.E., Grant L.D. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol. Teratol.*(1990) 12:215-29.
11. Virgolini M.B., Cancela L.M., Fulginiti S. Behavioral responses to ethanol in rats perinatally exposed to low lead levels. *Neurotoxicol Teratol.*(1999) 21:551-7.
12. Mattalloni M.S., De Giovanni L.N., Molina J.C., Cancela L.M., Virgolini M.B. Participation of catalase in voluntary ethanol consumption in perinatally low-level lead-exposed rats. *Alcohol Clin Exp Res.*(2013)10:1632-42.
13. Virgolini M.B., Fulginiti A.S., Volosin M., Cancela L.M. "Amphetamine and stress responses in developmentally lead-exposed rats" *Neurotoxicol Teratol.*(2004) 26:291-303.
14. Rocha A., Valles R., Cardon A.L., Bratton G.R., Nation J.R. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in rats developmentally exposed to lead. *Neuropsychopharmacology*(2005) 30:2058-64.
15. Cory-Slechta D.A., Virgolini M.B., Thiruchelvam M., Weston D.D., Bauter, M.R. Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure" *Environ Health Perspect.*(2004)112: 717-30.